

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Mai 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/038842 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **H01F 1/00, 1/36,**
B03C 1/01, G01N 33/543

(74) Anwalt: **BARZ, Peter**; Patentanwalt, Kaiserplatz 2, 80803
München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/12118

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Oktober 2002 (30.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 53 639.9 31. Oktober 2001 (31.10.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): **INSTITUT FÜR NEUE MATERIALIEN GEM.
GMBH** [DE/DE]; Im Stadtwald, Gebäude 43, 66123 Saar-
brücken (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HOLZER, Susanne**
[DE/DE]; Am Hochbehälter 5, 66564 Ottweiler (DE).
KRAUSE, Wolfgang [DE/DE]; Zum Schwimmbad 2,
66459 Kinkel-Limbach (DE). **LESNIAK, Christoph**
[DE/DE]; Dr. Jörg-Funk-Str. 1, 87474 Buchenberg (DE).
SCHMIDT, Helmut [DE/DE]; Im Königsfeld 29, 66130
Saarbrücken-Güdingen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITE PARTICLE CONTAINING SUPERPARAMAGNETIC IRON OXIDE

(54) Bezeichnung: SUPERPARAMAGNETISCHES EISENOXID ENTHALTENDE KOMPOSITPARTIKEL

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing composite particles in which superparamagnetic iron oxide particles having a diameter of less than 30 nm are contained in a polysiloxane matrix comprising functional groups. The composite particles obtained by the method are suitable for magnetic separation methods.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zur Herstellung von Kompositteilchen, in denen superparamagnetische Eisenoxidteilchen mit einem Teilchendurchmesser von weniger als 30 nm in einer funktionellen Gruppen aufweisenden Polysiloxan-Matrix eingelagert sind. Die durch das Verfahren erhältlichen Kompositteilchen eignen sich für magnetische Separationsverfahren.

WO 03/038842 A1

Superparamagnetisches Eisenoxid enthaltende Kompositpartikel

Die vorliegende Erfindung betrifft Kompositteilchen, die superparamagnetische Eisenoxidteilchen mit einem Teilchendurchmesser von weniger als 30 nm umfassen, die in einer funktionelle Gruppen aufweisenden Polysiloxan-Matrix eingelagert sind, und ein Verfahren zu deren Herstellung. Die Kompositteilchen eignen sich für magnetische Separationsverfahren.

Der Einsatz von Kompositteilchen in Separationssystemen ist bekannt. Hierfür werden Kompositteilchen verwendet, bei denen ferromagnetische Teilchen in eine organische Polymermatrix mit Amino-, Carboxyl- oder Chelatfunktionen oder in eine Silicatmatrix eingebaut sind, oder die Kompositteilchen weisen einen nichtmagnetischen Kern, wie Glas oder Kunststoff, auf, der mit verschiedenen Hüllen wie FeO_x beschichtet ist.

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung von Kompositteilchen, die superparamagnetische Eisenoxidteilchen mit einem Teilchendurchmesser von weniger als 30 nm umfassen, die in einer funktionelle Gruppen aufweisenden Polysiloxan-Matrix, insbesondere Polyorganosiloxan-Matrix, eingelagert sind, bereitgestellt, in welchem ein aus einer oder mehreren hydrolysierbaren Silanverbindungen erhaltenes Vorkondensat in einer wäßrig-organischen Emulsion, die die Eisenoxidteilchen und das Vorkondensat umfaßt, unter Bildung der Polysiloxan-Matrix kondensiert wird und die erhaltenen Kompositteilchen gegebenenfalls abgetrennt werden, wobei mindestens eine eingesetzte hydrolysierbare Silanverbindung mindestens eine funktionelle Gruppe aufweist und/oder in einem späteren Reaktionsschritt eine Umsetzung mit mindestens einer organischen Verbindung, vorzugsweise einer hydrolysierbaren Silanverbindung, die mindestens eine funktionelle Gruppe aufweist, erfolgt. Mit dem Verfahren sind die erfindungsgemäßen Kompositteilchen erhältlich, die superparamagnetische Eisenoxidteilchen mit einem Teilchendurchmesser von weniger als 30 nm umfassen, die in einer funktionelle Gruppen aufweisenden Polysiloxan-Matrix eingelagert sind.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen superparamagnetischen Kompositpartikel bieten den Vorteil, daß verschiedene Funktionalisierungen nach ein und demselben Syntheseprinzip bereits bei der Teilchensynthese eingebracht werden können. Es resultiert ein hochflexibles, superparamagnetisches partikuläres Trennsystem aus organisch-anorganischen Nanokompositmaterialien, wobei die Funktionalisierung flexibel für spezielle Anwendungsgebiete ausgewählt werden kann. Die organisch modifizierte Silanmatrix der erfindungsgemäßen superparamagnetischen Kompositpartikel läßt sich durch die Wahl der als Precursor-Komponenten fungierenden funktionalisierten Verbindungen, bevorzugt funktionalisierten Alkoxysilane, nach dem Baukastenprinzip zusammensetzen.

Die erfindungsgemäßen funktionalisierten superparamagnetischen Kompositpartikel bestehen aus einer funktionalisierten Silanmatrix in die superparamagnetische Eisenoxid-Eindomänenteilchen eingebettet sind. Die Vermischung der Eisenoxidteilchen mit den Matrix-Precursoren (hydrolysierbare Silane, insbesondere Alkoxysilanen) erfolgt in einer w/o-Emulsion und die Kondensation der Matrixkomponenten erfolgt vorzugsweise durch Verdampfung der wäßrigen Phase, insbesondere durch Eintropfen der Emulsion in ein heißes Lösungsmittel (Emulsionsevaporation).

Nach dem Verfahren werden superparamagnetische Kompositpartikel mit mittleren Durchmessern von vorzugsweise 100 nm - 2 µm hergestellt. Über den Gehalt an superparamagnetischen Eisenoxidteilchen im Komposit ist die spezifische Magnetisierung variierbar. Durch den Einsatz verschiedener funktionalisierter Alkoxysilane erhält man Kompositpartikel mit kovalent angebundenen Funktionalitäten, die zur Adsorption/Komplexierung verschiedener Stoffgruppen geeignet sind oder an die weitere Verbindungen mit spezifischer Affinität für bestimmte Stoffe/Stoffgruppen angekoppelt werden können. An die erfindungsgemäßen Kompositpartikel können Biomoleküle wie Proteine, Enzyme (katalytische Eigenschaften) oder Antikörper angekoppelt werden, so daß sie auch im biochemischen Bereich eingesetzt werden können.

Dabei werden bevorzugt superparamagnetische aminofunktionalisierte FeO_x-Eindomänenteilchen, die im sauren pH-Bereich flockungsstabil sind, verwendet und

bevorzugt in die wäßrige Phase einer w/o-Emulsion eingebracht und nachfolgend wird ein sauer vorbehandeltes Sol der Matrix-Precursoren (z.B. Tetra(m)ethoxysilan und ein funktionalisiertes Trialkoxysilan) zugesetzt. Durch Emulsionsevaporation werden die Matrix-Precursoren zur festen Matrix kondensiert und die FeO_x -Eindomänenteilchen in der funktionalisierten Matrix fixiert. Besonders bevorzugt werden die aminofunktionalisierten superparamagnetischen Eisenoxidteilchen verwendet, deren Herstellung in EP-B-892834 beschrieben ist, worauf hiermit Bezug genommen wird. Es ist möglich, gezielt superparamagnetische Kompositpartikel herzustellen, deren Sättigungsmagnetisierung über den Gehalt an Eisenoxid-Nanopartikeln variiert wird. Da die Partikel superparamagnetisches Verhalten zeigen und damit nicht aufgrund magnetischer Wechselwirkungen irreversibel aggregieren, können sie wiederholt als suspendierte Einzelpartikel in wäßrigem Medium eingesetzt werden.

Die partikulären magnetischen Separationssysteme besitzen ein breites Anwendungsfeld, z.B. für die Abtrennung von Schwermetallionen aus wäßrigen Phasen oder für die Gewinnung von Edelmetallen. Magnetische Separationssysteme müssen dazu flexibel mit unterschiedlichen spezifischen Funktionalitäten, z.B. mit unterschiedlichen Komplexliganden, die bestimmte Ionen selektiv erfassen, ausgestattet werden. Die aus permanenter Magnetisierung resultierende Agglomeration der Einzelkompositpartikel aufgrund von magnetischen Dipol-Wechselwirkungen führt zu einer Verringerung der aktiven Oberfläche und zu schneller Sedimentation im Schwerfeld.

Die erfindungsgemäßen Kompositpartikel fungieren als Trägerkomponenten für Wirkkomponenten, die über Magnetfelder in flüssigen Medien bewegt, dirigiert und separiert werden können. Die superparamagnetischen Kompositpartikel sind dazu mit einer anwendungsspezifischen Funktionalisierung bzw. Wirkkomponente gekoppelt und können in flüssigem Medium als nicht agglomerierte Einzelpartikel z.B. zur Adsorption von Schadstoffen, Zellen oder zur Katalyse oder bei der trägergebundenen Synthese organischer Verbindungen eingesetzt werden und nach der Anwendung im Magnetfeld separiert werden. Die Kompositpartikel sollen eine gute

Ansprechbarkeit auf Magnetfelder aufweisen (hohe spezifische Magnetisierung), um eine schnelle Separation zu erreichen.

Superparamagnetische Teilchen leiten sich von ferro- und ferrimagnetischen Partikeln ab, wobei die Größe superparamagnetischer Teilchen unterhalb der Größe der magnetischen Domänen liegt (Weiß'sche Bezirke, <30 nm). Man spricht deshalb auch von Eindomänenteilchen. Will man Eindomänenteilchen aus Suspensionen abtrennen, sind hohe Magnetfeldstärken (>5000 Oersted) erforderlich, da diese kleinen Teilchen einer starken thermischen Bewegung unterliegen.

Da die Separation von superparamagnetischen Eindomänenteilchen sehr starke Magnetfelder erfordert, sind sie zur Verwendung bei Magnetseparationsverfahren ebenso wenig geeignet wie größere Mehrdomänenteilchen, die sich zwar durch schwache Magnetfelder abtrennen lassen, die aber eine remanente Magnetisierung behalten, die zur Agglomeration der Einzelpartikel führt, was einer Wiederverwendung der Teilchen entgegensteht.

Bei den erfindungsgemäßen Kompositpartikeln erfolgt daher die Fixierung einer Vielzahl superparamagnetischer Eisenoxid-Eindomänenteilchen mit einem Durchmesser unter 30 nm in einer funktionalisierten Silanmatrix. Man gelangt somit zu Kompositpartikeln, die eine gute Ansprechbarkeit auf Magnetfelder aufweisen und dennoch superparamagnetische Eigenschaften besitzen. Die erfindungsgemäßen funktionalisierten superparamagnetischen Kompositpartikel, bestehend aus einer funktionalisierten SiO₂-Matrix in die Eisenoxid-Nanopartikel (vorzugsweise Magnetit, Maghemit) eingebettet sind, können mit mittleren Größen im Nanometer- und Mikrometerbereich, vorzugsweise von 100 nm bis 2 µm, hergestellt werden.

Als superparamagnetische Komponenten werden bei der Synthese Eisenoxidteilchen mit mittleren Partikeldurchmessern unter 30 nm, vorzugsweise mit mittleren Durchmessern von 5 - 20 nm eingesetzt. Dabei können sowohl unmodifizierte Eisenoxid-Nanopartikel als auch solche, die oberflächenmodifiziert sind, vorzugsweise mit Alkoxysilanen, insbesondere γ -Aminopropyltriethoxysilan, verwendet werden. Die

Ansprechbarkeit der Partikel auf Magnetfelder kann dabei durch den Gehalt an superparamagnetischen Eisenoxid-Eindomänenteilchen im Kompositpartikel variiert werden. Bei einem FeO_x -Gehalt von ca. 15 Gew.-% wurde eine spezifische Magnetisierung von 11,2 EMU/g erreicht. Die Dichte dieser Kompositpartikel liegt bei $1,7 \text{ g/cm}^3$, so daß auch Kompositpartikel mit Größen im Mikrometerbereich im Schwerfeld nur langsam sedimentieren. Durch Erhöhung des FeO_x -Gehaltes wurden Kompositpartikel mit einer spezifischen Magnetisierung von 21,4 EMU/g hergestellt. Bei einem Komposit mit einem d_{50} -Wert des Durchmessers von 240 nm (80% der Kompositpartikel im Größenbereich von 170 nm - 380 nm) ergab sich eine BET-Oberfläche von $11,9 \text{ m}^2/\text{g}$. Die Partikel können als trockenes Pulver isoliert und gelagert werden. Sie sind redispergierbar und wiederverwendbar.

Als superparamagnetische Nanopartikel werden Ferrite und insbesondere Magnetit- oder Maghemit-Partikel verwendet, die keine Oberflächenmodifizierung tragen oder die oberflächenmodifiziert sind, insbesondere mit funktionalisierten Alkoxysilanen, vorzugsweise γ -Aminopropyltriethoxysilan (APS) oder N-(2-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan.

Die Matrix der superparamagnetischen Kompositpartikel wird über ein Sol-Gel-Verfahren, vorzugsweise aus einem gerüstbildenden Tetraalkoxysilan, vorzugsweise Tetraethoxysilan TEOS, als Matrix-Precursor z.B. durch saure Hydrolyse und nachfolgender Kondensation gebildet. Die Oberfläche von Kompositpartikeln, deren Matrix durch ein gerüstbildendes Tetraalkoxysilan allein gebildet wurde, kann optional auch in einem separaten Syntheseschritt z.B. über bekannte Sol-Gel-Verfahren mit der gewünschten Funktionalisierung versehen werden.

Beispiele für funktionelle Gruppen, die an den hydrolysierbaren Silanen oder der organischen Verbindung, die eine funktionelle Gruppe trägt, vorliegen sind Amino-, alkylsubstituierte Amino-, Carboxyl- bzw. Carboxylat-, Epoxy-, Mercapto- bzw. Mercaptid-, Cyano-, Hydroxy- oder Ammoniumgruppen. Es können auch mehrere funktionelle Gruppen vorliegen, die dann als Chelatbildner wirken können wie z.B. der Ethylendiamintetraessigsäure entsprechende Derivate. Weitere Beispiele sind

nachstehend für die Silane aufgeführt. Die funktionellen Gruppen sind bei den Silanen üblicherweise über eine Kohlenwasserstoffgruppe an Si gebunden und stellen den nicht hydrolysierbaren Rest mit funktioneller Gruppe dar, wie nachstehend ausgeführt, die Hydroxygruppe kann aber beispielsweise auch direkt an Si gebunden sein.

Allgemein können hydrolysierbare Silane der allgemeinen Formel (I) verwendet werden:



worin die Reste R gleich oder verschieden sind und nicht hydrolysierbare Gruppen darstellen, die Reste X gleich oder verschieden sind und hydrolysierbare Gruppen oder Hydroxylgruppen bedeuten und a den Wert 0, 1, 2 oder 3, bevorzugt 0 oder 1 hat.

In der allgemeinen Formel (I) sind die hydrolysierbaren Gruppen X beispielsweise Wasserstoff, Halogen, Alkoxy (vorzugsweise C₁₋₆-Alkoxy, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy und Butoxy), Aryloxy (z.B. Phenoxy), Acyloxy (vorzugsweise C₁₋₆-Acyloxy, wie z.B. Acetoxy oder Propionyloxy), Alkylcarbonyl (vorzugsweise C₂₋₇-Alkylcarbonyl, wie z.B. Acetyl), Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 12, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Alkoxy, insbesondere Methoxy und Ethoxy.

Bei den nicht hydrolysierbaren Resten R, die gleich oder voneinander verschieden sein können, kann es sich um nicht hydrolysierbare Reste R mit einer funktionellen Gruppe oder ohne eine funktionelle Gruppe handeln.

Der nicht hydrolysierbare Rest R ist beispielsweise Alkyl (vorzugsweise C₁₋₈-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl und t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl oder Cyclohexyl), Alkenyl (vorzugsweise C₂₋₆-Alkenyl, wie z.B. Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl und Butenyl), Alkynyl (vorzugsweise C₂₋₆-Alkynyl, wie z.B. Acetylenyl und Propargyl) und Aryl (vorzugsweise C₆₋₁₀-Aryl, wie z.B. Phenyl und

Naphthyl). Die Reste R und X können gegebenenfalls einen oder mehrere übliche Substituenten, wie z.B. Halogen oder Alkoxy, aufweisen.

Spezielle Beispiele für die funktionellen Gruppen des Restes R sind die Epoxy-, Hydroxy-, Ether-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Amid-, Carboxy-, Vinyl-, Acryloxy-, Methacryloxy-, Cyano-, Halogen-, Aldehyd-, Alkylcarbonyl-, und Phosphorsäuregruppe. Es kann mehr als eine funktionelle Gruppe vorhanden sein. Die funktionellen Gruppen sind über Alkyl-, Alkenyl- oder Aryl-Brückengruppen, die durch Sauerstoff- oder -NH-Gruppen unterbrochen sein können, an das Siliciumatom gebunden. Die genannten Brückengruppen leiten sich z.B. von den oben genannten Alkyl-, Alkenyl- oder Arylresten ab.

Zum Aufbau der Matrix wird bevorzugt ein Tetraalkoxysilan, vorzugsweise Tetraethoxysilan (TEOS), eingesetzt oder es wird bevorzugt ein Tetraalkoxysilan als Gerüstbildner, vorzugsweise Tetraethoxysilan, eingesetzt und in einem separaten Syntheseschritt werden über Sol-Gel-Verfahren weitere Alkoxysilane, insbesondere funktionalisierte Trialkoxysilane, ankondensiert.

Die Matrix wird bevorzugt durch Co-Kondensation eines Tetraalkoxysilans, vorzugsweise Tetraethoxysilan, mit einem oder mehreren hydrolysierbaren Silanen mit mindestens einer funktionellen Gruppe, insbesondere funktionellen Trialkoxysilanen ($RSiX_3$ mit $X = \text{Alkoxy}$ und $R = \text{nicht hydrolysierbarer Rest mit funktioneller Gruppe}$), vorzugsweise γ -Aminopropyltriethoxysilan, (2-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan, Anionen der N-(Trimethoxysilylpropyl)ethylendiamintriessigsäure und 2-Cyanoethyltrimethoxysilan, gebildet.

Die superparamagnetischen Kompositpartikel können durch die Verwendung anwendungsspezifisch ausgewählter, funktionalisierter Alkoxysilane als Matrix-Precursoren direkt mit bestimmten Funktionalitäten hergestellt werden. Dabei werden die verschiedenen Funktionalitäten durch Co-Kondensation des funktionalisierten Alkoxysilans mit einem gerüstbildenden Alkoxysilan, insbesondere Tetraalkoxysilan, eingebracht.

Geeignete funktionalisierte Matrix-Precursoren sind z.B. γ -Aminopropyltriethoxysilan (APS) und N-(2-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan (AEAPS) (Aminofunktionalisierung), das Natriumsalz der N-(Trimethoxysilylpropyl)ethylendiamintriessigsäure (Komplexligand für Metallionen), 2-Cyanoethyltrimethoxysilan (Nitrilfunktionalisierung) oder N-(Trimethoxysilylpropyl)-N,N,N-trimethylammoniumchlorid (Trimethylammoniumfunktionalisierung).

Gemäß einem bevorzugten Syntheseprinzip werden alkoholische Sole der hydrolysierbaren Silane durch Säurezusatz, vorzugsweise durch Ameisensäure, in saurem Medium bei Temperaturen über 30°C, vorzugsweise bei 60°C, vorbehandelt. Optional kann bei der Vorbehandlung Wasser zugesetzt werden, vorzugsweise ≤ 50 Mol-% der im System vorhandenen Alkoxygruppen. Die Größe der Kompositpartikel kann dabei z.B. über die Dauer der Vorbehandlung der Matrix-Precursoren mit Ameisensäure bei 60°C variiert werden. Zur Einbettung der superparamagnetischen Eisenoxidpartikel in die Silanmatrix werden die superparamagnetischen Eisenoxid-Eindomänenteilchen mit hydrolysierbaren Silanen (Alkoxysilanen), die z.B. mit Ameisensäure vorbehandelt wurden, in der wäßrigen Phase einer w/o-Emulsion gemischt. In der Emulsion reagieren die Precursoren unter saurer Hydrolyse weiter. Die Precursoren können getrennt oder als Mischung vorbehandelt werden. Zusätzlich zu den vorbehandelten Matrix-Precursoren können auch nicht vorbehandelte Precursoren in der Emulsion zugesetzt werden.

Bei der wäßrig-organischen Emulsion handelt es sich um eine übliche, dem Fachmann bekannte Emulsion, wie sie z.B. in Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, etwa in der 4. Auflage in Band 10, unter der Überschrift Emulsionen beschrieben werden. Es kann sich um eine Öl-in-Wasser-(o/w)- oder bevorzugt um eine Wasser-in-Öl-(w/o)-Emulsion handeln. Bevorzugt handelt es sich um eine Mikroemulsion. Meistens sind mindestens vier Komponenten enthalten: Wasser, eine ölige Substanz, ein Emulgator oder eine Emulgatormischung und ein Lösungsvermittler. Konkrete Beispiele können der oben genannten Literaturstelle entnommen werden, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Die Wassertröpfchen der w/o-Emulsion geben die Form der späteren Kompositpartikel vor. Die Kondensation der Matrix erreicht man bevorzugt durch Evaporation der wäßrigen Phase. Dies gelingt z.B. durch Eintropfen der Emulsion in ein heißes Lösungsmittel bei Temperaturen über 100°C, vorzugsweise bei 160 - 170°C, wobei die wäßrige Phase der Emulsion schlagartig verdampft und abdestilliert wird. Die Funktionalisierung der hydrolysierbaren Silane bleibt bei diesen Temperaturen erhalten. Infolge der Evaporation kondensieren die hydrolysierbaren Silane und bilden eine feste funktionalisierte Matrix, in der die superparamagnetischen Eisenoxide fixiert sind. Die Evaporation der wäßrigen Phase kann prinzipiell auch über andere Verfahren, wie Sprühtrocknung, Abrotieren oder Verdampfung im Fallrohr-Ofen erfolgen.

In einem bevorzugten Verfahren werden die superparamagnetischen Nanopartikel und die als Matrix-Precursor fungierenden hydrolysierbaren Silane in der wäßrigen Phase einer w/o-Emulsion oder vor dem Zusatz zur Emulsion gemischt und die Fixierung der superparamagnetischen Nanopartikel in der Matrix erfolgt bevorzugt durch Evaporation der wäßrigen Phase der Emulsion, vorzugsweise durch Eintropfen der Emulsion in ein heißes Lösungsmittel bei Temperaturen über 100°C.

In einem bevorzugten Verfahren werden neben Matrix-Precursoren, die durch Hydrolyse und/oder Vorkondensation vorbehandelt sind, zusätzlich nicht vorbehandelte hydrolysierbare Silane der Emulsion als Precursor zugesetzt und die Fixierung der superparamagnetischen Nanopartikel erfolgt in der Matrix durch Co-Kondensation der Precursoren durch Evaporation der wäßrigen Phase der Emulsion, vorzugsweise durch Eintropfen der Emulsion in ein heißes Lösungsmittel bei Temperaturen >100°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen superparamagnetischen Kompositpartikel zeichnen sich dadurch aus, daß sich die spezifische Magnetisierung durch den Gehalt an Eisenoxid-Eindomänenteilchen am Gesamtpartikel verändern läßt. Die oberflächenspezifischen Eigenschaften der Partikel lassen sich durch den Einsatz von hydrolysierbaren Silanen mit verschiedenen Funktionalisierungen variabel gestalten und die mittlere Größe der Kompositpartikel läßt sich bei enger

Korngrößenverteilung über die Dauer der Vorbehandlung der Matrix-Precursoren bzw. über die Beladung der wäßrigen Phase der Emulsion mit FeO_x und Matrix-Precursoren sowie über verschiedene Emulsionsparameter variieren.

Gemäß der Erfindung lassen sich funktionalisierte Kompositpartikel, vorzugsweise mit Aminofunktionalisierung, auch derart herstellen, daß aus Eisenoxid-Nanopartikeln und hydrolysierbaren Silanen nach alkalischer Vorhydrolyse der Silane in alkoholischer Phase und Vermischung des Sols mit einer wäßrigen Suspension der Nanopartikel die alkoholische Phase abdestilliert wird und das so erhaltene wäßrige Sol in eine w/o-Emulsion eingerührt wird, die dann z.B. der Emulsionsevaporation unterworfen wird.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die Kompositteilchen daher derart hergestellt, daß ein alkoholisches Sol der Alkoxysilane, vorzugsweise ein äquimolares Gemisch von Tetraethoxysilan und N-(2-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan, alkalisch vorhydrolysiert wird und nach Zusatz einer wäßrigen Suspension der Eisenoxidpartikel und Entfernen des Alkohols in eine w/o-Emulsion eingerührt wird und die Kompositpartikel durch Emulsionsevaporation erhalten werden.

Über das Emulsionsverfahren ist es möglich, gezielt superparamagnetische Kompositpartikel mit bestimmten mittleren Partikeldurchmessern im Bereich von $0,1 \mu\text{m}$ - $2 \mu\text{m}$ und enger Korngrößenverteilung (z.B. $1,6 \mu\text{m} \pm 0,4 \mu\text{m}$) herzustellen. Die funktionalisierten Kompositpartikel agglomerieren nicht und haben eine geringe Dichte (z.B. $1,7 \text{ g/cm}^3$ bei 15 Gew.-% FeO_x) und selbst Partikel mit Durchmessern im Mikrometerbereich sedimentieren in wäßrigen Suspensionen nur langsam und können ohne mechanisches Rühren eingesetzt werden.

Die Kompositpartikel können durch Variation der Precursoren und der Reaktionsbedingungen sehr flexibel im Hinblick auf ihre oberflächenspezifischen Eigenschaften (Funktionalisierung, Zetapotential), ihre Größe und ihre spezifische Magnetisierung gestaltet werden. Aminogruppen bzw. Carboxylgruppen an der Partikeloberfläche bieten die Möglichkeit der Ankopplung weiterer natürlicher oder syn-

thetischer Monomere oder Polymere mit anwendungsspezifischen Funktionalisierungen bzw. Eigenschaften.

Magnetische Separationsverfahren werden im medizinischen Bereich, im biochemischen Bereich und im Umweltbereich eingesetzt. Die Separation von Schwermetallionen erfolgt gewöhnlich mit Ionenaustauschern, die in magnetische Füllkomponenten eingearbeitet sind.

An die Kompositpartikel können in weiteren Reaktionsschritten z.B. Biomoleküle (Enzyme oder Antikörper) kovalent angebunden werden. Biochemische Anwendungen sind die Zellseparation oder die Separation von DNA sowie die Möglichkeit, Enzyme (katalytische Eigenschaften) in einem Medium wirken zu lassen und nach Gebrauch durch Magnetseparation zurückzugewinnen oder die enzymatische Reaktion über Zudosierung und Magnetseparation zu regeln.

Die Kompositpartikel können auch auf dem Gebiet der Kombinatorischen Chemie bei Synthesen an festen Trägern eingesetzt werden, wobei die trägergebundenen Produkte über Magnetfelder separiert werden können. Im Bereich der organischen Synthesechemie können die erfindungsgemäßen funktionalisierten superparamagnetischen Kompositpartikel bei der trägergebundenen Synthese (z.B. Peptide, Proteine, Heterocyclen) nach kombinatorischen Prinzipien eingesetzt werden. Dabei wird die Filtration bei der Aufreinigung nach jedem Syntheseschritt durch eine Magnetseparation ersetzt, wodurch das Problem von verstopften Filtern umgangen werden kann.

Die erfindungsgemäßen Kompositpartikel können als magnetische Carrier bei der Separation von Kationen, z.B. von Edelmetallen oder Schwermetallen, Anionen oder Schadstoffen eingesetzt werden. Dabei ist für die gewünschte Wiederverwendbarkeit eine Funktionalisierung erforderlich, die zu isolierende Stoffe oder Stoffgruppen reversibel am magnetischen Kompositpartikel binden kann. Die superparamagnetischen Kompositpartikel mit kovalent angebundenen Chelatkomplexliganden, vorzugsweise N-(Trimethoxysilylpropyl)ethylendiamintriessigsäure, sind geeignet, Schwermetallkationen aus belastetem Wasser zu separieren. Die Steuerung von

Komplexbildung und Remobilisierung der komplexierten Schwermetallionen gelingt über die Variation des pH-Wertes.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist der Einsatz als Carrier für Substanzen mit katalytischen Eigenschaften. Dabei bieten sich Enzyme an. Mit Enzymen gecoatete superparamagnetische Kompositpartikel könnten zum enzymatischen Abbau von Schadstoffen eingesetzt werden und die Enzyme können nach ihrem Einsatz über magnetische Separation zurückgewonnen werden.

BEISPIELE

BEISPIEL 1 (Allgemeine Synthese)

Zur Vorhydrolyse der Alkoxysilane werden in einer 500 ml Schottflasche 34,52 g (165,7 mMol) Tetraethoxysilan und optional 165,7 mMol eines weiteren funktionalisierten Alkoxysilans, z.B. 3-Aminopropyltriethoxysilan, sowie 15,24 g Ameisensäure zu 25,27 g Ethanol gegeben und die verschlossene Flasche zur Vorbehandlung des Alkoxysilans zwischen 5 h und 10 d bei 60°C aufbewahrt. Die Vermischung der Eisenoxidteilchen mit den Matrixsilanen erfolgt in der wäßrigen Phase einer w/o-Emulsion. Dazu werden 9,52 g Emulsogen® OG (ein Ölsäurepolyglycerinester, HLB-Wert 3) und 10,80 g Tween® 80 (Polyoxyethylen "20)-Sorbitanmonooleat, HLB-Wert 15) in 78 g Petrol-Spezial (Sdp.180-220°C) eingerührt und nachfolgend 10 min einer Ultraschallbehandlung (Desintegrator) unterzogen. Unter weiterer Ultraschallbehandlung werden 20,47 g einer wäßrigen Suspension von Eisenoxid-Nanopartikeln (2,37 Gew.-% Fe_3O_4) zugesetzt, wobei sich eine Emulsion bildet (w/o = 0,2). Bei den verwendeten Fe_3O_4 -Nanopartikeln handelt es sich um Partikel, die mit einer Schicht von kondensiertem γ -Aminopropyltriethoxysilan stabilisiert sind. Nach 10 min erfolgt der Zusatz von 8 g Matrix-Sol. Nach weiteren 10 min wird die Ultraschallbehandlung abgebrochen und die Emulsion 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Evaporation der wäßrigen Phase der Emulsion und Kondensation der Matrixkomponenten werden 800 ml PSP auf 170°C aufgeheizt und die Emulsion über eine Pumpe zugetropft, wobei die wäßrige Phase verdampft und

abdestilliert wird und die Eisenoxidteilchen in der kondensierenden Matrix fixiert werden. Nach Magnetseparation werden die Kompositpartikel mehrmals mit Isopropanol und anschließend mit Wasser gewaschen. Abschließend werden die Kompositpartikel am Rotationsverdampfer im Vakuum bei 60°C zum trockenen Pulver einrotiert. Die Kompositpartikel haben einen FeO_x -Gehalt von 15 Gew.-%. Dabei wird eine spezifische Magnetisierung von 11,2 EMU/g erreicht. Die Dichte der Partikel liegt bei diesem Eisenoxidgehalt bei 1,7 g/cm³.

BEISPIEL 2

Analog Beispiel 1 wurden Kompositpartikel (Gehalt an FeO_x -Nanopartikeln von 15 Gew.-%) mit Silanolfunktionalisierung $\equiv\text{SiOH}$ hergestellt. Die Matrixkomponente ist Tetraethoxysilan. Dem Sol wurde bei der Vorhydrolyse Wasser entsprechend 50 Mol-% der im System vorhandenen Alkoxygruppen zugesetzt und das Sol 5 h bei 60°C aufbewahrt. Der mittlere Durchmesser der Kompositpartikel liegt bei 193 nm (80% der Kompositpartikel liegen im Größenbereich von 125 nm - 340 nm) und der isoelektrische Punkt liegt bei pH 2,64.

BEISPIEL 3

Analog Beispiel 1 wurden Kompositpartikel (Gehalt an FeO_x -Nanopartikeln von 15 Gew.-%) mit Komplexlignand-Funktionalisierung hergestellt. Gerüstbildende Matrixkomponente ist Tetraethoxysilan. Dabei wurde das TEOS-Sol entsprechend Beispiel 2 bei 60°C vorbehandelt und der Emulsion zugesetzt. Der Emulsion wurde nach einer Rührzeit von 16 h zusätzlich 0,75 g des Natriumsalzes der N-(Trimethoxysilylpropyl)ethylendiamintriessigsäure (gelöst in 0,75 g H₂O) zugesetzt und weitere 3 h gerührt (Molverhältnis TEOS : Chelatkomplexbildner = 5,0 : 1,0). Die mittlere Größe der Kompositpartikel liegt bei 130 nm (80% der Kompositpartikel liegen im Größenbereich 95 nm - 250 nm). Der isoelektrische Punkt der Kompositpartikel liegt bei pH 1,6.

BEISPIEL 4

Analog Beispiel 3 wurden Kompositpartikel unter variierten Reaktionsbedingungen hergestellt. Dabei wurde das TEOS-Sol 16 h bei 60°C vorbehandelt. Der Chelatkomplexbildner N-(Trimethoxysilylpropyl)ethylendiamintriessigsäure (0,75 g in 0,75 g H₂O) wurde der Emulsion unmittelbar nach dem TEOS-Sol (3,5 g) zugesetzt (Molverhältnis TEOS : Chelatkomplexbildner = 4,4 : 1,0), die Emulsion 23 h gerührt und dann der Evaporation unterworfen.

BEISPIEL 5 (SCHWERMETALLSEPARATION)

Die Kompositpartikel aus Beispiel 3 und 4 sind geeignet, um Schwermetallkationen durch Magnetseparation aus wäßriger Phase abzutrennen. Es wurden die Komplexierung und die Separation von Co²⁺-Ionen (bei pH 8,0) sowie deren Remobilisierung (bei pH 2,3) durchgeführt. Die Komplexierung wurde anhand des Farbumschlags von Murexid verfolgt. Die Komplexierungskapazität der superparamagnetischen Kompositpartikel wurde nach der Separation durch Bestimmung der remobilisierten Co²⁺-Menge bei den Kompositpartikeln aus Beispiel 3 zu 0,2 mMol Schwermetallionen pro Gramm Kompositpartikel bestimmt und bei den Kompositpartikeln aus Beispiel 4 zu 0,4 mMol Schwermetallionen pro Gramm Kompositpartikel.

BEISPIEL 6

Analog Beispiel 1 wurden Kompositpartikel (Gehalt an FeO_x-Nanopartikeln von 15 Gew.-%) mit Aminofunktionalisierung (-NH₂) hergestellt. Matrixkomponenten sind Tetraethoxysilan und 3-Aminopropyltriethoxysilan im molaren Verhältnis von 1:1. Bei einer Vorhydrolyse des Sols von 24 h bzw. 192 h ergeben sich mittlere Partikelgrößen von 231 nm (80% der Kompositpartikel im Größenbereich 180 nm - 335 nm) bzw. 1,38 µm (80% der Kompositpartikel im Größenbereich 1,08 nm - 1,74 µm). Der isoelektrische Punkt liegt im pH-Bereich von 7,2 bis 7,8. Die spezifische Magnetisierung der superparamagnetischen Kompositpartikel liegt bei einem Gehalt an FeO_x-Eindomänenteilchen von 15 Gew.-% bei 11,2 EMU/g (spezifische Magnetisierung von FeO_x-Eindomänenteilchen 70 EMU/g).

BEISPIEL 7

Analog Beispiel 6 wurden Kompositpartikel unter Verwendung von 21,32 g einer Fe_3O_4 -Suspension mit 6,6 Gew.-% Feststoffgehalt und Zusatz von 4 g vorhydrolysiertem Sol (265 h bei 60°C) hergestellt. Es ergeben sich Kompositpartikel mit einer mittleren Partikelgröße von 235 nm (80% der Kompositpartikel im Größenbereich 185 nm - 425 nm) und einer spezifischen Magnetisierung von 21,4 EMU/g.

BEISPIEL 8

Analog Beispiel 6 wurden Kompositpartikel unter Verwendung von 21,15 g einer Suspension von unmodifiziertem Fe_3O_4 mit 5,75 Gew.-% Feststoffgehalt und Zusatz von 7,5 g vorhydrolysiertem Sol (>3 Monate bei 60°C) hergestellt. Es ergibt sich eine mittlere Größe der Kompositpartikel von 1,58 μm (80% der Partikel im Bereich 1,33 μm - 1,90 μm). Die spezifische Magnetisierung ergibt sich zu 20,2 EMU/g und der isoelektrische Punkt der Kompositpartikel liegt bei pH 8,6.

BEISPIEL 9

Analog Beispiel 1 wurden Kompositpartikel mit Nitrilfunktionalisierung $-\text{C}\equiv\text{N}$ hergestellt. Matrixkomponenten sind Tetraethoxysilan und 2-Cyanoethyltrimethoxysilan im molaren Verhältnis von 1:1. Das Sol wurde 24 h bei 60°C vorhydrolysiert. Die Synthese ergibt superparamagnetische Kompositpartikel mit einem Gehalt an FeO_x -Nanopartikeln von 15 Gew.-%. Die mittlere Größe der Kompositpartikel liegt bei 145 nm (80% der Kompositpartikel im Größenbereich 115 nm - 260 nm) und der isoelektrische Punkt liegt bei pH 7,9.

BEISPIEL 10

Zu 34,52 g Tetraethoxysilan und 37,06 g N-(2-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan in 32 ml Ethanol wurden 10,48 ml entionisiertes Wasser getropft und das Sol 24 h thermisch bei 60°C behandelt. Dem Sol wurden 140 ml einer Suspension von

FeO_x-Nanopartikeln (Feststoffgehalt 4,42 Gew.-%) zugesetzt und nachfolgend der Alkohol abrotiert. 20 g des Sols wurden in eine Emulsion mit w/o = 0,2 eingerührt und der Emulsionsevaporation unterzogen und 3 h bei 160°C im heißen Lösungsmittel gerührt. Es ergaben sich Kompositpartikel mit mittleren Größen von $d_{50} = 150$ nm ($d_{10} = 110$ nm; $d_{90} = 210$ nm). Der isoelektrische Punkt der Partikel liegt bei pH 9,8.

BEISPIEL 11

100 mg aminofunktionalisierte Kompositpartikel (mittlerer Durchmesser in Methanol: 1,2 µm) wurden in 6 ml Lösungsmittel (Methanol : H₂O : Essigsäure (c = 2 mol/l) = 4 : 1 : 1 (v/v/v)) suspendiert und 3 min mit Ultraschall behandelt. Separat wurden 89 mg β-Alanin (Spacer) in einem Gemisch von 1 ml H₂O und 1 ml Essigsäure (c = 2 mol/l) gelöst und dann 2 ml Methanol zugegeben. Diese Lösung wurde unter Rühren zur Suspension der Kompositpartikel gegeben. Schließlich wurden 207 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zugesetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufbereitung wurden die Partikel mehrmals mit Methanol gewaschen gegen Wasser dialysiert, durch Magnetseparation isoliert und in 40 ml Methanol aufgenommen.

267 mg Urease wurden in 15 ml Lösungsmittel (Methanol : H₂O : Essigsäure (c = 2 mol/l) = 5 : 5 : 1 (v/v/v)) gelöst und der Partikelsuspension zugesetzt. Separat wurden 333 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 3 ml Methanol gelöst und diese Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur der Partikelsuspension zugetropft. Nach 2 h und nach 4 h wurden nochmals jeweils 333 mg DCC in 3 ml Methanol zugetropft und weitere 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufbereitung wurden die Kompositpartikel (mittlerer Durchmesser in Methanol: 3,8 µm) mit Methanol gewaschen und gegen Wasser dialysiert.

Die erhaltenen Kompositpartikel wurden in wässriger Suspension bei pH 7 zur Zersetzung von Harnstoff eingesetzt. Das dabei entstehende Kohlendioxid wurde in Ba(OH)₂-Lösung eingeleitet und durch Fällung von BaCO₃ nachgewiesen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Kompositteilchen, umfassend superparamagnetische Eisenoxidteilchen mit einem Teilchendurchmesser von weniger als 30 nm, die in einer funktionellen Gruppen aufweisenden Polysiloxan-Matrix, insbesondere Polyorganosiloxan-Matrix, eingelagert sind, in welchem ein aus einer oder mehreren hydrolysierbaren Silanverbindungen erhaltenes Vorkondensat in einer wäßrig-organischen Emulsion, die die Eisenoxidteilchen und das Vorkondensat umfaßt, unter Bildung der Polysiloxan-Matrix kondensiert wird und die erhaltenen Kompositteilchen gegebenenfalls abgetrennt werden, wobei mindestens eine eingesetzte hydrolysierbare Silanverbindung mindestens eine funktionelle Gruppe aufweist und/oder in einem späteren Reaktionsschritt eine Umsetzung mit mindestens einer organischen Verbindung, die mindestens eine funktionelle Gruppe aufweist, insbesondere einer hydrolysierbaren Silanverbindung, erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 - A) die Eisenoxidteilchen in die wäßrige Phase einer wäßrig-organischen Emulsion eingebracht oder in Wasser suspendiert werden,
 - B) eine oder mehrere hydrolysierbare Silanverbindungen in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere einem Alkohol, in Gegenwart einer Säure oder Base, insbesondere einer Säure, zu einem Sol hydrolysiert und vorkondensiert werden,
 - C) das in Schritt B) erhaltene Sol mit der in Schritt A) hergestellten Emulsion oder Suspension gemischt wird,
 - D) die Mischung, sofern sie keine wäßrig-organische Emulsion darstellt, in eine wäßrig-organische Emulsion überführt wird und
 - E) das Sol zu einer Polysiloxan-Matrix kondensiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrig-organische Emulsion eine Mikroemulsion ist und/oder die Kondensation des Vorkondensats oder Sols mittels Emulsionsevaporation durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Eisenoxidteilchen mit mindestens einer, eine oder mehrere funktionelle Gruppen enthaltenden Silanverbindung, oberflächenmodifiziert sind.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Silanverbindung mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen γ -Aminopropyltriethoxysilan, N-(2-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan, N-(Trimethoxysilylpropyl)ethylendiamintriessigsäure oder deren Salze, 2-Cyanoethyltrimethoxysilan oder N-(Trimethoxysilylpropyl)-N,N,N-trimethylammoniumchlorid eingesetzt wird.
6. Kompositteilchen, umfassend superparamagnetische Eisenoxidteilchen mit einem Teilchendurchmesser von weniger als 30 nm, insbesondere 5 bis 20 nm, die in einer funktionelle Gruppen aufweisenden Polysiloxan-Matrix eingelagert sind.
7. Kompositteilchen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der mittlere Teilchendurchmesser der Kompositteilchen nicht mehr als 10 μ m beträgt und bevorzugt im Bereich von 100 nm bis 2 μ m liegt.
8. Kompositteilchen nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Eisenoxidteilchen Magnetit und/oder Maghemit sind.
9. Kompositteilchen nach einem der Ansprüche 6 bis 8, an die Enzyme, Proteine, Antikörper, Chemotherapeutika, Kohlehydrate oder organische Polymere gebunden sind.
10. Verwendung der Kompositteilchen nach einem der Ansprüche 6 bis 9 für Magnet-Separationsverfahren oder als magnetische Trägerpartikel für die organische Synthese an festen Trägern.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/12118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 H01F1/00 H01F1/36 B03C1/01 G01N33/543

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 H01F B03C G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 776 360 A (SIEBER WERNER) 7 July 1998 (1998-07-07) column 3, line 33 - column 4, line 56 column 5, line 1 - line 58; claims 1,8,9,18	1,2,4,6, 8-10
A	--- BUI Q T ET AL: "INTER-PARTICLE INTERACTIONS IN BIOCOMPATIBLE MAGNETIC FLUIDS" IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS, IEEE INC. NEW YORK, US, vol. 34, no. 4, PART 1, July 1998 (1998-07), pages 2117-2119, XP000833290 ISSN: 0018-9464 the whole document -----	1,2,4-6, 8-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2003

Date of mailing of the international search report

16/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Decanniere, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12118

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5776360	A	07-07-1998	AT 176077 T 15-02-1999
		AU 685300 B2 15-01-1998	
		AU 2924095 A 09-02-1996	
		BR 9508246 A 30-09-1997	
		DE 69507482 D1 04-03-1999	
		DE 69507482 T2 19-08-1999	
		WO 9602060 A1 25-01-1996	
		EP 0769195 A1 23-04-1997	
		JP 10502494 T 03-03-1998	
		PL 318099 A1 12-05-1997	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12118

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 H01F1/00 H01F1/36 B03C1/01 G01N33/543

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 H01F B03C G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 776 360 A (SIEBER WERNER) 7. Juli 1998 (1998-07-07) Spalte 3, Zeile 33 - Spalte 4, Zeile 56 Spalte 5, Zeile 1 - Zeile 58; Ansprüche 1,8,9,18	1,2,4,6, 8-10
A	--- BUI Q T ET AL: "INTER-PARTICLE INTERACTIONS IN BIOCOMPATIBLE MAGNETIC FLUIDS" IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS, IEEE INC. NEW YORK, US, Bd. 34, Nr. 4, PART 1, Juli 1998 (1998-07), Seiten 2117-2119, XP000833290 ISSN: 0018-9464 das ganze Dokument -----	1,2,4-6, 8-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Decanniere, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12118

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5776360	A	07-07-1998	AT	176077 T	15-02-1999
			AU	685300 B2	15-01-1998
			AU	2924095 A	09-02-1996
			BR	9508246 A	30-09-1997
			DE	69507482 D1	04-03-1999
			DE	69507482 T2	19-08-1999
			WO	9602060 A1	25-01-1996
			EP	0769195 A1	23-04-1997
			JP	10502494 T	03-03-1998
			PL	318099 A1	12-05-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)